

4/6

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局

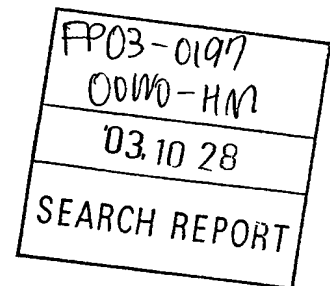


(43) 国際公開日  
2002 年 5 月 16 日 (16.05.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
**WO 02/38139 A1**

- (51) 国際特許分類<sup>7</sup>: A61K 9/70, 47/36, 47/32, 47/12 (74) 代理人: 佐伯憲生 (SAEKI, Norio); 〒103-0027 東京都中央区日本橋三丁目15番2号 高愛ビル9階 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/09496
- (22) 国際出願日: 2001 年 10 月 30 日 (30.10.2001) (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2000-339524 2000 年 11 月 7 日 (07.11.2000) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 久光製薬株式会社 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.) [JP/JP]; 〒841-0017 佐賀県鳥栖市田代大官町408 番地 Saga (JP).
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 寺原孝明 (TERAHARA, Takaaki) [JP/JP]. 間和之助 (HAZAMA, Kazunosuke) [JP/JP]. 肥後成人 (HIGO, Naruhito) [JP/JP]. 佐藤秀次 (SATO, Shuji) [JP/JP]; 〒305-0856 茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久光製薬株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。



WO 02/38139 A1

(54) Title: PHARMACEUTICAL PREPARATION OF PERCUTANEOUS ABSORPTION TYPE

(54) 発明の名称: 経皮吸収型製剤

(57) Abstract: An adhesive pharmaceutical preparation of the percutaneous absorption type containing an acid addition salt of a basic drug or amphoteric drug, in which the medicinal component highly permeates the skin and which is reduced in skin irritation and excellent in physical stability. The preparation comprises an aminated polymer, a drug in the form of an acid addition salt, and a carboxylic acid or/and a salt thereof, and is characterized in that the content of the aminated polymer is up to 50 wt.% based on the whole preparation, the amount of the amino groups contained in the polymer is 0.5 mol or higher per mol of the drug, and the amount of the carboxylic acid or/and salt thereof is 1 to 10 mol per mol of the sum of the drug and the amino groups contained in the polymer.

[続葉有]



---

(57) 要約:

本発明は、塩基性薬物又は両性薬物の酸付加塩を含んでなる経皮吸収型製剤であって、薬効成分の皮膚透過性に著しく優れ、且つ、皮膚刺激性が低く、物理的安定性に優れた貼付製剤を提供することを目的とする。

本発明は、アミノ基を有する高分子化合物、酸付加塩を形成している薬物、及びカルボン酸又は／及びその塩を含有する経皮吸収型製剤であって、アミノ基を有する高分子化合物の含有量が製剤全体量に対して50質量%以下であり、且つ高分子化合物中のアミノ基のモル比が薬物1モルに対し0.5モル以上であり、また、カルボン酸又は／及びその塩の含有量が、薬物及び高分子化合物中のアミノ基の総モル数に対し、1～10モルであることを特徴とする経皮吸収型製剤に関する。

## 明 細 書

## 経皮吸収型製剤

技術分野

本発明は薬物の経皮吸収を目的とした経皮吸収型製剤に関する。詳しくは、薬効成分の皮膚透過性に著しく優れ、且つ、皮膚刺激性が低く、物理的安定性に優れた貼付製剤に関する。

背景技術

薬物の投与方法として錠剤、カプセル剤、シロップ剤等を使用した経口投与方法が多くの薬剤について採用されている。しかし、経口投与の場合、薬物の吸収後、肝臓での初回通過効果を受け易いことや、投与後一時的に必要以上の血中濃度が認められ、副作用が起こり易い等の欠点があった。このような経口投与の持つ欠点を解消するため、経皮吸収型製剤の開発が積極的に進められている。この経皮吸収型製剤はそれらの欠点を補うだけでなく、投与回数の減少や、コンプライアンスの向上、投与及びその中止の容易さ等の利点も期待され、特に老人や小児の患者で有用であることが知られている。

しかしながら、正常皮膚は本来異物の体内への侵入を防ぐバリアー機能をもっているため、通常の経皮吸収型製剤に用いられている基剤では、配合された薬効成分の十分な経皮吸収は得難い場合が多い。また、そのバリアー能を持つ角質層は脂溶性が高いことから、一般に薬物塩等のイオン型薬物は透過性が著しく低い。

そのため、皮膚の角質層を介する薬物の経皮吸収性を高める工夫が必要とされ、イオン性薬物では脱塩された分子型の薬物を用いるのが一般的である。例えば経口剤として塩酸塩の形態で用いられている気管支拡張薬ツロブテロールは、分子型にすることで経皮吸収性の向上が認められ（WO 97/14411号公報）、実際に製剤が上市されている。しかしながら、多くの塩基性薬物では分子型での薬物の安定性が悪いこと、抗酸化剤等の安定化剤に皮膚刺激性がある等のことから、単に塩基性薬物塩を分子型にするだけのみでの経皮吸収型製剤の開発では多

くの薬物にとって問題がある。また、その問題点を解決する手段としてカウンターイオンに低刺激性の有機酸を用いることにより、脂溶性の高いイオンペアーを形成させ薬物の皮膚透過性を向上させる試みがなされている。例えば、脂肪族カルボン酸、芳香族カルボン酸またはその無機塩等を塩基性薬物塩と配合する方法（WO 96 / 1 6 6 4 2 号公報）、フマル酸ケトチフェンに酢酸ナトリウムを含有させる方法（特開平 8 - 1 5 7 3 6 5 号公報）、クエン酸フェンタニルに酢酸ナトリウムを含有させる方法（特開平 1 0 - 4 5 5 7 0 号公報）等がすでに提案されている。しかしながら、塩基性薬物と有機酸とのイオンペアー形成に関しては薬物塩と有機酸塩のイオン種及び特性に依存することが多く、その組み合わせによってはイオンペアー形成が不完全である場合も起こり得る。

また、経皮投与製剤として、薬物とアミノ基を有する高分子化合物を組み合わせた手法も報告されている。例えば、天然ゴム系粘着剤にピロキシカムとオイドラギット E（メタクリル酸メチル-メタクリル酸ブチル-メタクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体）を組み合わせたテープ製剤（特許第 2 8 5 7 8 8 2 号公報）、オイドラギット E を製剤基剤として使用し、酸性基を有するアクリレート、軟化剤、薬物を含有するテープ製剤（特開平 1 0 - 1 8 2 4 3 9 号公報）、オイドラギット E を製剤基剤として使用し、有機ジ若しくはトリカルボン酸、軟化剤、薬物を含有するテープ製剤（特開平 1 0 - 1 8 2 4 4 0 号公報）等が報告されているが、上記での、これらオイドラギット E の使用目的は薬物溶解性の改善や製剤の付着性の向上であり、塩基性薬物塩の脱塩や、薬物と有機酸とのイオン対の形成促進及びそれによる生理活性物質の皮膚透過性の向上等を目的としたものではない。

また、薬物の酸付加塩を中和する手段として塩基性窒素を含有する重合体を含有させる経皮吸収貼付剤も報告されている（特許第 2 9 7 7 2 5 4 号公報）が、この発明は薬物の脱塩とそれによる溶解性の向上を目的としたものであり、分子型の薬物の安定性に問題がある場合にはこれだけでは実用性に乏しい。

#### 発明の開示

本発明は上述した従来技術の課題を解決するためになされたものであり、塩基

性薬物又は両性薬物の酸付加塩を含んでなる経皮吸収型製剤であって、薬効成分の皮膚透過性に著しく優れ、且つ、皮膚刺激性が低く、物理的安定性に優れた貼付製剤を提供することを目的とする。

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明者らは、かかる課題を解決すべく、鋭意研究を重ねる中で、塩基性官能基を有する薬物を塩型で含有する貼付製剤に、アミノ基を特定量以上有する高分子化合物を含有させると、分子型の薬物に変換されて皮膚透過性が向上し、そこに更に適当な有機酸を添加することにより、効率よくイオン対が形成され、皮膚への分配率が高められて、薬物の皮膚透過性が有意に向上し、しかも投与部位である皮膚に対して安全で、且つ、含量安定性、基剤の物理的安定性等に優れた貼付製剤を提供し得ることを見出し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は、アミノ基を有する高分子化合物、酸付加塩を形成している薬物、及びカルボン酸及び／又はその塩を含有する経皮吸収型製剤であって、アミノ基を有する高分子化合物の含有量が製剤全体量に対して50質量%以下であり、且つ高分子化合物中のアミノ基のモル比が薬物1モルに対し0.5モル以上であり、また、カルボン酸及び／又はその塩の含有量が、薬物及び高分子化合物中のアミノ基の総モル数に対し、1～10モルであることを特徴とする経皮吸収型製剤に関する。

また、本発明は、アミノ基を有する高分子化合物と、カルボン酸及び／又はその塩とを含有させることを特徴とする、酸付加塩を形成している薬物を含んでなる経皮吸収型製剤の皮膚透過性及び皮膚刺激性改善方法に関する。

本発明で用いられる、アミノ基を有する高分子化合物のアミノ基としては、1級、2級、3級アミノ基の何れでも良い。

本発明で用いられる、アミノ基を有する高分子化合物の例としては、例えば、ポリアミノスチレン、ポリビニルアミン、キトサン等の1級アミノ基を有する高分子化合物、たとえば、(メタ)アクリル酸ジメチルアミノエチル、(メタ)アクリル酸ジエチルアミノエチル、(メタ)アクリル酸ジブチルアミノエチル等の(メタ)アクリル酸ジアルキルアミノアルキルの重合体、又はこれらのモノマー

同士或いはこれらのモノマー 1 以上と他の共重合可能なモノマー〔例えば、(メタ)アクリル酸メチル、(メタ)アクリル酸エチル、(メタ)アクリル酸プロピル、(メタ)アクリル酸ブチル、(メタ)アクリル酸 2-ヒドロキシエチル、(メタ)アクリル酸 2-エチルヘキシル等〕1 以上との共重合体、ポリビニルアセタールジメチルアミノアセテート、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ポリビニルアセタールジブチルアミノアセテート等のポリビニルアセタールジアルキルアミノアセテート、ポリビニルピリジン等の 3 級アミノ基を有する高分子化合物等が挙げられる。なお、これらのポリマーは適当な架橋剤を用いて架橋されたものでも良い。また、経皮吸収型製剤基剤として用いられるアクリル系粘着剤の中に、アミノ基を持ったモノマーを共重合させたものでも使用可能である。

これらの高分子化合物の中でより好ましいものとしてはキトサン、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、メタクリル酸メチル-メタクリル酸ブチル-メタクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体(レーム社商品名:オイドラギット E)が挙げられ、特にオイドラギット E(レーム社商品名)が好ましい。

なお、これらのアミノ基を有する高分子化合物は単独で用いても 2 種類以上併用してもよい。

これらアミノ基を有する高分子化合物の使用量は、製剤全体量に対して 50 質量%以下であり、且つ高分子化合物中のアミノ基のモル比が薬物 1 モルに対し 0.5 モル以上、より好ましくは高分子化合物の使用量が 25%以下で、アミノ基のモル比が 0.5~10 モル、更に好ましくは高分子化合物の使用量が 10%以下で、且つアミノ基のモル比が 0.5~5 モルとなるように配合されることが望ましい。アミノ基を有する高分子化合物を 50%以上含有させると製剤の物性が著しく低下し経皮吸収型製剤としては好ましくないものとなる。

なお、アミノ基を有する化合物としてメグルミン、トリエタノールアミン等の 3 級アミノ基を有する低分子化合物を用いた場合でも、薬物の脱塩並びにイオン対の形成に関しては同様の効果が得られるが、これらの化合物にはそれ自身皮膚刺激性が懸念され経皮吸収型製剤として好ましくない場合がある。これに対しアミノ基を有する高分子化合物を用いた場合はそれ自体の皮膚への移行は極めて低

いことから皮膚への安全性は高い。

本発明で用いられるカルボン酸としては、例えば酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、ヘキサ酸、オクタン酸、デカン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、バルミチン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸等の脂肪族モノカルボン酸、例えばシュウ酸、コハク酸、グルタル酸等の脂肪族ジカルボン酸、例えばオレイン酸、リノール酸、リノレン酸、マレイン酸、フマル酸等の脂肪族不飽和カルボン酸、例えばクエン酸、乳酸、酒石酸、サリチル酸等のオキシカルボン酸、例えばヒルビン酸等のケトカルボン酸、例えばフタル酸、安息香酸、アセチルサリチル酸等の芳香族カルボン酸、例えばコール酸、デオキシコール酸、デヒドロコール酸等のステロイドカルボン酸等を挙げることができる。

また、これらカルボン酸の塩としては、例えばNa、K、Li等のアルカリ金属塩、例えばCa、Ba、Mg等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩等が挙げられる。

これらカルボン酸及び／又はその塩類の中で、より好ましいものとしては脂肪族モノカルボン酸類やオキシカルボン酸類が挙げられ、特に酢酸、プロピオン酸、乳酸、サリチル酸等が好ましい。

なおこれらのカルボン酸及び／又はその塩類は単独で用いても2種類以上併用してもよい。

これらカルボン酸及び／又はその塩類の使用量としては、経皮吸収型製剤、就中、貼付製剤としての十分な透過量及び皮膚への刺激性を考慮すると、貼付製剤の粘着剤層の全体量に対して、0.01～20質量%であることが好ましく、より好ましくは、0.1～15質量%、更に好ましくは0.1～10質量%の量で配合されることが望ましい。また、酸付加塩を形成している薬物とカルボン酸塩の配合比は5/1～1/10（モル比）が好ましい。

本発明で用いられる薬物としては、酸付加塩を形成している薬物であれば特にその種に限定はないが、例えば、催眠・鎮静剤（塩酸フルラゼパム、塩酸リルマザホン等）、解熱消炎鎮痛剤（酒石酸ブトルファノール、クエン酸ベリソキサール等）、興奮・覚醒剤（塩酸メタンフェタミン、塩酸メチルフェニデート等）、精神神経用剤（塩酸セルトラリン、マレイン酸フルボキサミン等）、局所麻酔剤

(塩酸リドカイン、塩酸プロカイン等)、泌尿器官用剤(塩酸オキシブチニン等)、骨格筋弛緩剤(塩酸チザニジン、塩酸エベリゾン、メシル酸プリジノール等)、自律神経用剤(塩化カルプロニウム、臭化ネオスチグミン等)、抗パーキンソン剤(メシル酸ベルゴリド、メシル酸プロモクリプチン、塩酸トリヘキシフェニジル、塩酸アマンタジン等)、抗ヒスタミン剤(フマル酸クレマスチン、タンニン酸ジフェンヒドラミン等)、気管支拡張剤(塩酸ツロブテロール、塩酸プロカテロール等)、強心剤(塩酸イソプレナリン、塩酸ドバミン等)、冠血管拡張剤(塩酸ジルチアゼム、塩酸ベラパミル等)、末梢血管拡張剤(クエン酸ニカメタート、塩酸トラゾリン等)、循環器官用剤(塩酸フルナリジン、塩酸ニカルジピン、塩酸ベニジピン、塩酸エホニジピン等)、不整脈用剤(塩酸プロプラノロール、塩酸アルブレノロール等)、抗アレルギー剤(フマル酸ケトチフェン、塩酸アゼラスチン等)、鎮暈剤(メシル酸ベタヒスチン、塩酸ジフェニドール等)、セロトニン受容体拮抗制吐剤、麻薬系の鎮痛剤(硫酸モルヒネ、クエン酸フェンタニル等)が挙げられる。

なおこれらの薬剤は単独で用いても2種類以上併用してもよく、無機塩あるいは有機塩のいずれの形態の薬物も当然含まれる。また、その使用量は、貼付製剤としての十分な透過量及び発赤等の皮膚への刺激性等を考慮して、粘着剤層の全体量に対して、0.1～50質量%の量で配合されることが望ましい。

本発明の貼付製剤の粘着剤層には、アミノ基を有する高分子化合物、酸付加塩を形成している薬物、及びカルボン酸及び／又はその塩の他に、吸収促進剤を含有させてもよく、使用され得る吸収促進剤としては、従来皮膚での吸収促進作用が認められている化合物が全て挙げられる。即ち、例えば、脂肪族アルコール類、脂肪酸エステル類、脂肪酸アミド類、脂肪族エーテル類、芳香族アルコール類、芳香族カルボン酸エステル類又はエーテル類(以上は飽和、不飽和の何れでもよく、また、環状、直鎖状分枝状の何れでもよい)、更に、モノテルペン系化合物、セスキテルペン系化合物、エイゾン(Azone)、エイゾン(Azone)誘導体、グリセリン脂肪酸エステル類、プロピレングリコール脂肪酸エステル類、ソルビタン脂肪酸エステル類(Span系)、ポリソルベート系(Tween系)、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル類、ポリオキシエチレン硬化ヒマ



シ油系（HCO系）、ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、シヨ糖脂肪酸エステル類、植物油等が挙げられる。

これらの具体例としては、例えば、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、オレイルアルコール、イソステアリルアルコール、セチルアルコール、ラウリン酸メチル、ラウリン酸ヘキシル、ラウリン酸ジエタノールアミド、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸ミリスチル、ミリスチン酸オクチルドデシル、バルミチン酸セチル、サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸エチレングリコール、ケイ皮酸メチル、クレゾール、乳酸セチル、乳酸ラウリル、酢酸エチル、酢酸プロピル、ゲラニオール、チモール、オイゲノール、テルピネオール、1-メントール、ボルネオロール、d-リモネン、イソオイゲノール、イソボルネオール、ネロール、dl-カンフル、グリセリンモノカプリレート、グリセリンモノカブレート、グリセリンモノラウレート、グリセリンモノオレエート、ソルビタンモノラウレート、シヨ糖モノラウレート、ポリソルベート20、プロピレングリコール、プロピレングリコールモノラウレート、ポリエチレングリコールモノラウレート、ポリエチレングリコールモノステアレート、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、HCO-60、ピロチオデカン、オリーブ油等が挙げられ、特にラウリルアルコール、イソステアリルアルコール、ラウリン酸ジエタノールアミド、グリセリンモノカプリレート、グリセリンモノカブレート、グリセリンモノオレエート、ソルビタンモノラウレート、プロピレングリコールモノラウレート、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、ピロチオデカン等が好ましい。

このような吸収促進剤は2種以上混合して使用しても良く、その使用量は、貼付製剤としての十分な透過性及び発赤、浮腫等の皮膚への刺激性等を考慮して、粘着剤層の全体量に対して、0.01～20質量%であることが好ましく、より好ましくは、0.05～10質量%、更に好ましくは、0.1～5質量%の量で配合されることが望ましい。。

本発明の貼付製剤の粘着剤層には、更に可塑剤を含有させてもよく、使用され得る可塑剤としては、石油系オイル（例えば、流動パラフィン、パラフィン系プロセスオイル、ナフテン系プロセスオイル、芳香族系プロセスオイル等）、スクワラン、スクワレン、植物系オイル（例えば、オリーブ油、ツバキ油、ひまし油、

トール油、ラッカセイ油)、シリコンオイル、二塩基酸エステル(例えば、ジブチルフタレート、ジオクチルフタレート等)、液状ゴム(例えば、液状ポリブテン、液状イソプレンゴム)、液状脂肪酸エステル類(ミリスチン酸イソプロピル、ラウリン酸ヘキシル、セバシン酸ジエチル、セバシン酸ジイソプロピル)、ジエチレングリコール、ポリエチレングリコール、サリチル酸グリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、トリアセチン、クエン酸トリエチル、クロタミトン等が挙げられる。特に流動パラフィン、液状ポリブテン、クロタミトン、セバシン酸ジエチル、ラウリン酸ヘキシル等が好ましい。

これらの成分は2種以上混合して使用しても良く、また、このような可塑剤の配合量は、十分な透過性及び貼付製剤としての十分な凝集力の維持を考慮して、粘着剤層の全体量に対し合計で、10～70質量%、好ましくは10～60質量%、更に好ましくは10～50質量%であることが望ましい。

本発明の貼付製剤の粘着剤層の基剤には、通常、ゴム系高分子が用いられる。ゴム系高分子の具体例としては、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体(以下、SISと略記する。)、イソプレンゴム、ポリイソブチレン(以下、PIBと略記する。)、スチレン-ブタジエン-スチレンブロック共重合体(以下、SBSと略記する。)、スチレン-ブタジエンゴム(以下、SBRと略記する。)等が挙げられ、SISとPIBが好ましく、特にSISが好ましい。

このようなゴム系高分子は2種以上混合して使用しても良く、また、これらのゴム系高分子の配合量は、粘着剤層の形成及び十分な透過性を考慮して、粘着剤層の全体量に対し5～60質量%、好ましくは10～50質量%、更に好ましくは20～40質量%の量であることが望ましい。。

本発明の粘着剤層には基剤として(メタ)アクリル系ポリマー(2-エチルヘキシルアクリレート、メチル(メタ)アクリレート、ブチル(メタ)アクリレート、ヒドロキシエチル(メタ)アクリレート、グリシジル(メタ)アクリレート、(メタ)アクリル酸のうち少なくとも一種を含む共重合体)を必要に応じて使用することが出来る。このようなアクリル系ポリマーは2種以上混合して使用しても良く、また前記したゴム系高分子と併用しても良い。これらアクリル系ポリマーの配合量は、粘着剤層の形成及び十分な透過性を考慮して、粘着剤層の全体量

に対し 2 ～ 88 質量%、好ましくは 5 ～ 50 質量%、更に好ましくは 10 ～ 40 質量%であることが望ましい。

本発明の貼付製剤の粘着剤層には更に粘着付与樹脂を含有させてもよく、使用され得る粘着付与樹脂としては、ロジン誘導体（例えば、ロジン、ロジンのグリセリンエステル、水添ロジン、水添ロジンのグリセリンエステル、ロジンのベンタエリストールエステル等）、脂環族飽和炭化水素樹脂〔例えばアルコン P 100（荒川化学工業（株）商品名）〕、脂肪族系炭化水素樹脂〔例えばクイントン B 170（日本ゼオン（株）商品名）〕、テルペン樹脂〔例えばクリアロン P-125（ヤスハラケミカル（株）商品名）〕、マレイン酸レジン等が挙げられる。特に水添ロジンのグリセリンエステル、脂環族飽和炭化水素樹脂、脂肪族系炭化水素樹脂、テルペン樹脂が好ましい。

このような粘着付与樹脂の配合量は、貼付剤としての十分な粘着力及び剥離時の皮膚への刺激性を考慮して、粘着剤層の全体量に対し 5 ～ 10 質量%、好ましくは 5 ～ 60 質量%、更に好ましくは 10 ～ 50 質量%であることが望ましい。

本発明の貼付製剤の粘着剤層には、また、必要に応じて、抗酸化剤、充填剤、架橋剤、防腐剤、紫外線吸収剤等を用いることができる。

抗酸化剤としては、トコフェロール及びこれらのエステル誘導体、アスコルビン酸、アスコルビン酸ステアリン酸エステル、ノルジヒドログアヤレチン酸、ジブチルヒドロキシトルエン（BHT）、ブチルヒドロキシアニソール等が好ましいものとして挙げられる。

充填剤としては、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、ケイ酸塩（例えば、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム等）、ケイ酸、硫酸バリウム、硫酸カルシウム、亜鉛酸カルシウム、酸化亜鉛、酸化チタン等が好ましいものとして挙げられる。

架橋剤としては、アミノ樹脂、フェノール樹脂、エポキシ樹脂、アルキド樹脂、不飽和ポリエステル等の熱硬化性樹脂、イソシアネート化合物、ブロックイソシアネート化合物、有機系架橋剤、金属または金属化合物等の無機系架橋剤が好ましいものとして挙げられる。

防腐剤としては、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、

バラオキシ安息香酸ブチル等が好ましいものとして挙げられる。

紫外線吸収剤としては、p-アミノ安息香酸誘導体、アントラニル酸誘導体、サリチル酸誘導体、クマリン誘導体、アミノ酸系化合物、イミダゾリン誘導体、ピリミジン誘導体、ジオキサン誘導体等が好ましいものとして挙げられる。

このような抗酸化剤、充填剤、架橋剤、防腐剤、紫外線吸収剤等は、合計で、粘着剤層の全体量に対して、好ましくは10質量%以下、より好ましくは5質量%以下、更に好ましくは2質量%以下の量で配合されることが望ましい。

本発明の貼付製剤の粘着剤層は、自体公知の何れの方法によっても製造することができる。即ち、例えば、薬物を含む基剤成分を熱融解させ、離型紙又は支持体に塗布後、支持体又は離型紙と貼り合わせて本剤を得ても良いし、また、薬物を含む基剤成分をトルエン、ヘキサン、酢酸エチル等の溶媒に溶解させ、離型紙又は支持体上に伸展して溶剤を乾燥除去後、支持体或いは離型紙と貼り合わせて本剤を得ても良い。

なお、本発明の貼付製剤は、粘着剤層が、アミノ基を有する高分子化合物と、カルボン酸及び／又はその塩と、薬剤とを含む上記のような組成のものであれば、その他の構成や各構成部分の素材は、いずれの種類のものであってもよい。

例えば、本発明の貼付製剤は、上記粘着剤層の他、それを支持する支持体層及び粘着剤層上に設けられる離型紙層からなることができる。

支持体層は、伸縮性または非伸縮性の支持体を用いることができる。例えば布、不織布、ポリウレタン、ポリエステル、ポリ酢酸ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、アルミニウムシート等、或いはそれらの複合素材から選択される。

即ち、本発明の経皮吸収型製剤は、酸付加塩形態の塩基性薬物又は両性薬物、アミノ基を有する高分子化合物、及びカルボン酸及び／又はその塩を含む上記のような組成であれば、その他の構成や各構成部分の素材は、いずれの種類のものであってもよい。

## 実施例

以下、実施例、試験例により、本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこ

れらの実施例、試験例により何ら限定されるものではなく、本発明の技術的思想を逸脱しない範囲での種々の変更が可能である。

尚、実施例において、「%」は、全て質量%を意味するものとする。

#### 実施例 1

|   |        |
|---|--------|
| S I S   | 20.0%  |
| P I B   | 10.0   |
| 脂環族飽和炭化水素樹脂<br>(アルコン P 100 : 荒川化学工業 (株) 商品名)                              | 38.0%  |
| 流動パラフィン   | 20.0%  |
| メタクリル酸メチル-メタクリル酸ブチル-<br>メタクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体<br>(オイドラギット E 100 : レーム社商品名) | 5.0%   |
| 酢酸  | 1.0%   |
| 塩酸プロカテロール   | 3.0%   |
| ヒロチオデカン   | 3.0%   |
| 全量  | 100.0% |

予め、塩酸プロカテロール、酢酸、ヒロチオデカン及び流動パラフィンを乳鉢に取りよく混合した後、トルエンに溶解した残りの成分と混合した。離型紙上に塗布後溶剤を乾燥除去し、支持体と貼り合わせて本発明のマトリックス貼付製剤を得た。

#### 実施例 2

|   |       |
|---|-------|
| S I S   | 10.0% |
| アクリル系ポリマー<br>(Duro-Tak87-2097 : ナショナルスターチ&ケミカル社商品名) | 23.0% |

|                        |        |
|------------------------|--------|
| 水添ロジンエステル              | 25.0%  |
| (エステルガムH：荒川化学工業(株)商品名) |        |
| 流動パラフィン                | 15.0%  |
| ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート | 20.0%  |
| (AEA：三共(株)商品名)         |        |
| プロピオン酸                 | 3.0%   |
| 塩酸チザニジン                | 1.0%   |
| ラウリン酸ジエタノールアミド         | 3.0%   |
| 全量                     | 100.0% |

予め、塩酸チザニジン、プロピオン酸、ラウリン酸ジエタノールアミド及び流動パラフィンを乳鉢に取りよく混合した後、酢酸エチルに溶解した残りの成分と混合した。離型紙上に塗布後溶剤を乾燥除去し、支持体と貼り合わせて本発明のマトリックス貼付製剤を得た。

### 実施例 3

|                                       |        |
|---------------------------------------|--------|
| アクリル系ポリマー                             | 30.0%  |
| (Duro-Tak387-2287：ナショナルスターチ&ケミカル社商品名) |        |
| テルペン樹脂                                | 10.0%  |
| (クリアロンP125：ヤスハラケミカル(株)商品名)            |        |
| ミリスチン酸イソプロピル                          | 10.0%  |
| オイドラギッド E100 (レーム社商品名)                | 40.0%  |
| 乳酸                                    | 2.0%   |
| メシル酸ブリジノール                            | 5.0%   |
| グリセリンモノカプリレート                         | 3.0%   |
| 全量                                    | 100.0% |

予め、メシル酸ブリジノール、乳酸、グリセリンモノカプリレート及びミリス

チン酸イソプロピルを乳鉢に取りよく混合した後、酢酸エチルに溶解した残りの成分と混合した。離型紙上に塗布後溶剤を乾燥除去し、支持体と貼り合わせて本発明のマトリックス貼付製剤を得た。

#### 実施例 4

|                         |        |
|-------------------------|--------|
| PIB                     | 30.0%  |
| 脂環族飽和炭化水素樹脂             | 30.0%  |
| (アルコンP100：荒川化学工業(株)商品名) |        |
| 流動パラフィン                 | 20.0%  |
| キトサン                    | 5.0%   |
| サリチル酸                   | 7.0%   |
| 塩酸オキシブチニン               | 5.0%   |
| グリセリンモノカブレート            | 3.0%   |
| 全量                      | 100.0% |

予め、塩酸オキシブチニン、サリチル酸、グリセリンモノカブレート及び流動パラフィンを乳鉢に取りよく混合した後、酢酸エチルに溶解した残りの成分と混合した。離型紙上に塗布後溶剤を乾燥除去し、支持体と貼り合わせて本発明のマトリックス貼付製剤を得た。

#### 実施例 5

|                                       |       |
|---------------------------------------|-------|
| SIS                                   | 4.7%  |
| アクリル系ポリマー                             | 11.0% |
| (Duro-Tak387-2287：ナショナルスターチ&ケミカル社商品名) |       |
| 脂環族飽和炭化水素樹脂                           | 40.0% |
| 流動パラフィン                               | 15.0% |
| オイドラギット E100 (レーム社商品名)                | 9.5%  |

|              |        |
|--------------|--------|
| 酢酸           | 4.0%   |
| 酢酸ナトリウム      | 1.8%   |
| メシル酸ベルゴリド    | 9.0%   |
| イソステアリルアルコール | 3.0%   |
| ソルビタンモノラウレート | 2.0%   |
| 全量           | 100.0% |

予め、メシル酸ベルゴリド、酢酸、酢酸ナトリウム、イソステアリルアルコール、ソルビタンモノラウレート及び流動パラフィンを乳鉢に取りよく混合した後、酢酸エチル・ヘキサン混合溶媒に溶解した残りの成分と混合する。離型紙上に塗工後溶剤を乾燥除去し、支持体と貼り合わせて本発明のマトリックス貼付製剤を得た。

#### 実施例 6

|  |        |
|--|--------|
| S I S                                  | 11.9%  |
| アクリル系ポリマー                              | 5.1%   |
| (Duro-Tak387-2287: ナショナルスターチ&ケミカル社商品名) |        |
| 脂環族飽和炭化水素樹脂                            | 35.0%  |
| 流動パラフィン                                | 15.0%  |
| オイドラギット E100 (レーム社商品名)                 | 12.7%  |
| ピロチオデカン                                | 3.0%   |
| 酢酸ナトリウム                                | 5.9%   |
| 酢酸                                     | 1.4%   |
| 塩酸アンブロキソール                             | 10.0%  |
| 全量                                     | 100.0% |

予め、塩酸アンブロキソール、酢酸、酢酸ナトリウム、ピロチオデカン、及び流動パラフィンを乳鉢に取りよく混合した後、酢酸エチル・トルエン混合溶媒に



溶解した残りの成分と混合する。離型紙上に塗工後溶剤を乾燥除去し、支持体と貼り合わせて本発明のマトリックス貼付製剤を得た。

#### 比較例 1 - 6

アミノ基を有する高分子化合物を除いた以外は実施例 1 - 6 のそれぞれと同じ組成成分、同じ調製方法でそれぞれ対応するマトリックス貼付製剤を調製し、これらをそれぞれ比較例 1 - 6 とした。

#### 比較例 7 - 12

アミノ基を有する高分子化合物の代わりにトリエタノールアミンを用いた以外は、実施例 1 - 6 と同じ組成成分、同じ調製方法でそれぞれ対応するマトリックス貼付製剤を調製し、これらをそれぞれ比較例 7 - 12 とした。なお、トリエタノールアミンの添加量は高分子化合物中のアミノ基のモル数と同じになるようにした。

#### 比較例 13 - 18

実施例 1 - 6 の処方において、アミノ基を有する高分子化合物を 55% 含有させた以外は、実施例 1 - 6 と同じ組成成分、同じ調製方法でそれぞれ対応するマトリックス貼付製剤を調製し、これらをそれぞれ比較例 13 - 18 とした。

#### 比較例 19 - 22

カルボン酸及び／又はその塩を除いた以外は実施例 1 - 4 のそれぞれと同じ組成成分、同じ調製方法でそれぞれ対応するマトリックス貼付製剤を調製し、これらをそれぞれ比較例 19 - 22 とした。

#### 試験例 1 ヘアレスマウス皮膚透過試験

ヘアレスマウス背部皮膚を剥離し、真皮側をレセプター層側にし、37℃の温水を外周部に循環させたフロースルーセル (5 cm<sup>2</sup>) に装着した。角質層側に実施例 1 - 5、比較例 1 - 5 及び比較例 16 - 20 において得られた製剤を貼付し、

レセプター層に生理食塩水を用い、5 ml / 時間 (hr) の速さで1時間毎に18時間までサンプリングを行った。各時間毎に得られたレセプター溶液は、流量を正確に測り、高速液体クロマトグラフ法により薬物濃度を測定し、1時間当たりの透過速度を算出して、定常状態での単位面積当たりの皮膚透過速度を決定した。結果を表1に示す。

表1

| 実施例 | 薬物皮膚透過速度<br>( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時}$ ) | 比較例 | 薬物皮膚透過速度<br>( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時}$ ) | 比較例 | 薬物皮膚透過速度<br>( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時}$ ) |
|-----|--|-----|--|-----|--|
| 1   | 2.8  | 1   | 0.1  | 19  | 1.0  |
| 2   | 5.8  | 2   | 0.3  | 20  | 2.2  |
| 3   | 3.2  | 3   | 0.2  | 21  | 0.8  |
| 4   | 7.2  | 4   | 0.1  | 22  | 1.2  |
| 5   | 6.5  | 5   | 2.1  |     |  |
| 6   | 33.0   | 6   | 17.0   |     |  |

表1から明らかなように、アミノ基を有する高分子化合物と、カルボン酸及び／又はその塩、の両方を含有させた本発明の各実施例において得られた製剤は、カルボン酸及び／又はその塩のみを含有させた比較例1-6において得られた製剤、及びアミノ基を有する高分子化合物のみを含有させた比較例19-22において得られた製剤に比べて、薬物皮膚透過速度が著しく高いことが判る。

#### 試験例2 ウサギ皮膚一次刺激性試験

実施例1-6及び比較例7-12において得られた製剤の皮膚一次刺激性をドレーズ法で試験した。得られたそれぞれの製剤でのPII値を表2に示す。

表 2

| 実施例 | P I I 値 | 比較例 | P I I 値 |
|-----|---------|-----|---------|
| 1   | 0.8     | 7   | 2.5     |
| 2   | 0.9     | 8   | 2.3     |
| 3   | 0.5     | 9   | 3.0     |
| 4   | 0.3     | 10  | 2.1     |
| 5   | 0.7     | 11  | 3.6     |
| 6   | 0.5     | 12  | 2.5     |

表 2 から明らかなように、アミノ基を有する高分子化合物を含有させた本発明の各実施例において得られた製剤は、低分子のトリエタノールアミンを含有させた比較例 7 - 12 において得られた製剤に比べて、皮膚刺激性が顕著に低いことが判る。

### 試験例 3 製剤物性試験

実施例 1 - 6 及び比較例 13 - 18 で得られた製剤を、粘着力をブローブタックテスター [商品名：ブローブタックテスター (理学工業(株))] 及びピール測定機 [商品名：テンシロン R T M - 100 ((株)オリエンテック)] により、また、凝集力をクリープ測定機 [商品名：テンシロン R T M - 100 ((株)オリエンテック)] によりそれぞれ測定した。なお、糸引きや溶液成分の滲みだし等は肉眼で判断した。その結果、製剤物性に問題無いものを○、問題あるものを×として評価した。その結果を表 3 に示す。

表 3

| 実施例 | 製剤物性 | 比較例 | 製剤物性 |
|-----|------|-----|------|
| 1   | ○    | 13  | ×    |
| 2   | ○    | 14  | ×    |
| 3   | ○    | 15  | ×    |
| 4   | ○    | 16  | ×    |
| 5   | ○    | 17  | ×    |
| 6   | ○    | 18  | ×    |

表 3 から明らかなように、アミノ基を有する高分子化合物の含有量が 50 % 以下である本発明の各実施例において得られた製剤は、製剤物性が実用に充分耐えられるものであるのに対し、アミノ基を有する高分子化合物を 55 % 含有させた比較例 13 - 18 において得られた製剤は、製剤物性が到底実用に耐えられないものであることが判る。

#### 産業上の利用可能性

本発明の貼付製剤は、薬物皮膚透過速度が著しく高いので、薬物を、皮膚を介して循環血中に効率よく吸収させることができる。また、経口投与の場合に見られる消化器系の副作用や急激な血中濃度の上昇に伴って起こり得る中枢系の副作用も回避することができる。更に、皮膚に対する刺激性が著しく低く、しかも物理的安定性にも優れているため、経皮適用を目的とする外用製剤として特に有効である。

## 請 求 の 範 囲

1. アミノ基を有する高分子化合物、酸付加塩を形成している薬物、及びカルボン酸及び／又はその塩を含有する経皮吸収型製剤であって、アミノ基を有する高分子化合物の含有量が製剤全体量に対して50質量%以下であり、且つ高分子化合物中のアミノ基のモル比が薬物1モルに対し0.5モル以上であり、また、カルボン酸及び／又はその塩の含有量が、薬物及び高分子化合物中のアミノ基の総モル数に対し、1～10モルであることを特徴とする経皮吸収型製剤。
2. アミノ基を有する高分子化合物が1級アミノ基を有する高分子化合物である請求の範囲第1項に記載の経皮吸収製剤。
3. 1級アミノ基を有する高分子化合物がキトサンである請求の範囲第2項に記載の経皮吸収型製剤。
4. アミノ基を有する高分子化合物が3級アミノ基を有する高分子化合物である請求の範囲第1項に記載の経皮吸収製剤。
5. 3級アミノ基を有する高分子化合物が、メタクリル酸メチル-メタクリル酸ブチル-メタクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体又はポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートである請求の範囲第4項に記載の経皮吸収型製剤。
6. カルボン酸が酢酸、プロピオン酸、乳酸及び／又はサリチル酸である請求の範囲第1項～第5項の何れかに記載の経皮吸収型製剤。
7. 請求の範囲第1項～第6項の何れかに記載の経皮吸収型製剤を含んでなる貼付製剤。
8. 非水系のテープ製剤である請求の範囲第7項に記載の貼付製剤。
9. 粘着剤層の基剤にゴム系高分子化合物を含有されてなる請求の範囲第7項又は第8項に記載の貼付製剤。
10. ゴム系高分子化合物がスチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体である請求の範囲第9項に記載の貼付製剤。
11. アミノ基を有する高分子化合物と、カルボン酸及び／又はその塩とを含有させることを特徴とする、酸付加塩を形成している薬物を含んでなる経皮吸収型製剤の皮膚透過性及び皮膚刺激性改善方法。

12. アミノ基を有する高分子化合物の含有量が製剤全体量に対して50質量%以下であり、且つ高分子化合物中のアミノ基のモル比が薬物1モルに対し0.5モル以上であり、また、カルボン酸及び／又はその塩の含有量が、薬物及び高分子化合物中のアミノ基の総モル数に対し、1～10モルとなるようにこれら化合物を用いる請求の範囲第11項に記載の改善方法。

13. アミノ基を有する高分子化合物が1級アミノ基を有する高分子化合物であり、カルボン酸が酢酸、プロピオン酸、乳酸及び／又はサリチル酸である請求の範囲第12項に記載の改善方法。

14. 1級アミノ基を有する高分子化合物がキトサンである請求の範囲第13項に記載の改善方法。

15. アミノ基を有する高分子化合物が3級アミノ基を有する高分子化合物であり、カルボン酸が酢酸、プロピオン酸、乳酸及び／又はサリチル酸である請求の範囲第12項に記載の改善方法。

16. 3級アミノ基を有する高分子化合物が、メタクリル酸メチルーメタクリル酸ブチルーメタクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体又はポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートである請求の範囲第15項に記載の改善方法。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/09496

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K9/70, 47/36, 47/32, 47/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K9/70, 47/36, 47/32, 47/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No.     |
|-----------|--|---------------------------|
| X         | JP 7-097316 A (Sekisui Chemical Co., Ltd.),<br>11 April, 1995 (11.04.1995),<br>abstract; Claims; Par. Nos. [0017], [0021] to [0022]<br>(Family: none)  | 1-3, 6-8, 11-14           |
| Y         |  | 9, 10                     |
| X         | WO 98/13035 A1 (Nitto Denko Corporation),<br>02 April, 1998 (02.04.1998),<br>abstract; Claims; page 4, line 16 to page 5, line 21;<br>page 8, line 19 to page 9, line 19<br>& AU 9743209 A1 & JP 10-152434 A | 1, 4-8, 11, 12,<br>15, 16 |
| Y         |  | 9, 10                     |
| Y         | WO 99/53906 A1 (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.),<br>28 October, 1999 (28.10.1999),<br>abstract; Claims; page 5, line 16 to page 7, line 22<br>& EP 1074251 A1 & JP 11-302161 A<br>& AU 9931666 A1        | 9, 10                     |
| A         |  | 1-8, 11-16                |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
10 January, 2002 (10.01.02)

Date of mailing of the international search report  
22 January, 2002 (22.01.02)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP01/09496

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>1</sup> A61K9/70, 47/36, 47/32, 47/12

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>1</sup> A61K9/70, 47/36, 47/32, 47/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS(STN)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリ* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示  | 関連する<br>請求の範囲の番号       |
|----------------|--|------------------------|
| X              | JP 7-097316 A (積水化学工業株式会社) 1995.04.11  | 1-3, 6-8, 11-14        |
| Y              | 【要約】、【特許請求の範囲】、【0017】、【0021】 -<br>【0022】<br>(ファミリーなし)  | 9, 10                  |
| X              | WO 98/13035 A1 (日東電工株式会社) 1998.04.02   | 1, 4-8, 11, 12, 15, 16 |
| Y              | Abstract, 請求の範囲, 第4 <sup>ページ</sup> -第16行-第5 <sup>ページ</sup> -第21行,<br>第8 <sup>ページ</sup> -第19行-第9 <sup>ページ</sup> -第19行<br>& AU 9743209 A1 & JP 10-152434 A | 9, 10                  |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリ

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

10.01.02

国際調査報告の発送日

22.01.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

浅見 下 浩一

4C

9284

電話番号 03-3581-1101 内線 3452



| C (続き) 関連すると認められる文献 |   |                     |
|---------------------|---|---------------------|
| 引用文献の<br>カテゴリー*     | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示   | 関連する<br>請求の範囲の番号    |
| Y<br>A              | WO 99/53906 A1 (久光製薬株式会社) 1999.10.28<br>Abstract, 請求の範囲, 第5ページ 第16行-第7ページ 第22行<br>& EP 1074251 A1 & JP 11-302161 A<br>& AU 9931666 A1 | 9, 10<br>1-8, 11-16 |